

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
28 février 2002 (28.02.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 02/15871 A1**

(51) Classification internationale des brevets<sup>2</sup> : A61K 7/48,  
31/135, D06M 13/335

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR01/02597

(22) Date de dépôt international : 10 août 2001 (10.08.2001)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
00/11002 25 août 2000 (25.08.2000) FR

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : SE-  
DERMA S.A. [FR/FR]; 29, rue du Chemin Vert, Boîte  
postale 33, F-78612 Le Perray-en Yvelines Cedex (FR).

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,  
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,  
MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,  
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :  
*avec rapport de recherche internationale*

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (*pour US seulement*) : LINTNER,  
Karl [FR/FR]; 69, rue de l'Assomption, F-75016 Paris  
(FR).

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.*

(54) Title: USE OF TYRAMINE IN COSMETIC COMPOSITIONS TO LIGHTEN THE SKIN

(54) Titre : UTILISATION DE LA TYRAMINE DANS DES COMPOSITIONS COSMÉTIQUES DESTINÉES À ÉCLAIRCIR LA  
PEAU

(57) Abstract: Tyramine can be advantageously used in any cosmetic or dermopharmaceutical composition for skin care, particu-  
larly for lightening it and for lessening its colouring when exposed to natural or artificial UV. The tyramine used can be derived from  
plant extract or from a chemical synthesis process. It is used as such or purified, vectorized or not in all types of carriers, including  
liposomes. It can be used on its own or combined with other active molecules, grafted or not by any alkyl chain, linear or branched,  
saturated or unsaturated, hydroxylated or sulphured or not, containing 1 to 24 carbon atoms.

(57) Abrégé : La tyramine peut être avantageusement utilisée dans toute composition cosmétique ou dermopharmaceutique destinée  
aux soins de la peau, particulièrement à son blanchissement et à sa moindre coloration lors d'exposition au UV naturels ou artificiels.  
La tyramine utilisée peut provenir d'un extrait végétal ou d'un procédé de synthèse chimique. Elle est utilisée telle quelle ou purifiée,  
vectorisée ou non dans tous supports dont les liposomes. Elle peut être utilisée seule ou en association avec d'autres molécules  
actives, greffée ou non par toute chaîne alkyle, linéaire ou branchée, saturée ou insaturée, hydroxylée ou soufrée ou non, contenant  
1 à 24 atomes de carbone.

WO 02/15871 A1

Utilisation de la tyramine dans des compositions cosmétiques destinées à éclaircir la peau.

La mélanine, synthétisée dans des cellules spécialisées de l'épiderme, est responsable de la pigmentation et donc, de la couleur de la peau.

5 Dans les peaux normales, cette synthèse est régulée par différents facteurs dont le plus connu est le soleil qui en provoque l'augmentation de manière proportionnelle à la quantité de rayonnements UV reçus au cours de l'exposition (vie normale ou bains de soleil naturel ou séances d'exposition en salon de beauté) et dont la manifestation est le bronzage.

10 Des perturbations plus ou moins bénignes ou physiologiques de la mélanogénèse se manifestent comme des taches de rousseur, des grains de beauté ou comme des taches diffuses (chloasma, taches de grossesse).

Parmi de nombreux dérèglements physiologiques naturels induits par le vieillissement, celui de la mélanogénèse se traduit par l'apparition de zones hétérogènes qui forment les taches de sénescence.

15 L'Industrie Cosmétique est donc tout à fait dans son rôle lorsqu'elle propose des solutions propres à réguler ces divers dysfonctionnements qui n'ont pas de pronostic vital.

De nombreuses molécules ou substances ont été proposées pour traiter l'hyperpigmentation de la peau, mais peu d'entre-elles peuvent être retenues pour une application topique cosmétique (problèmes d'irritation, de législation, de toxicité).

20 Celles qui restent après cette sélection ne sont en général pas très efficaces.

L'objet de cette demande de brevet réside dans le fait que nous avons découvert qu'il était possible de répondre efficacement à cette problématique en utilisant la tyramine dans des compositions cosmétiques ou dermo-pharmaceutiques.

25 A ce jour, la tyramine, que l'on trouve principalement dans l'alimentation (fromages fermentés, choux, pommes de terres, harengs, gruyère, chianti, Camembert ...), n'est que très peu utilisée en Pharmacie ou en Cosmétique. Elle est utilisée dans des méthodes de dosages et diagnostics (EP0795610), pour traiter les états dépressifs (US4868218) et/ou les maladies d'Alzheimer ou de Parkinson (EP0406488), ou pour réduire la synthèse de cholestérol (US4857522).

30

D'un point de vue biochimique, la tyramine est un précurseur direct de la dopamine.

Nous avons émis l'hypothèse que, de par sa structure chimique proche de la dopa, la tyramine pourrait présenter un effet anti-tyrosinase, ce qui en ferait un produit capable de diminuer la mélanogénèse dans toutes les situations décrites précédemment.

En effet, les mélanocytes possèdent une tyrosinase et une o-diphénol oxydase, enzymes  
5 qui catalysent la conversion de la tyrosine en mélanine selon le schéma suivant:

Tyrosine  $\Rightarrow$  Dopa  $\Rightarrow$  Dopa quinone  $\Rightarrow$  Dopachrome  $\Rightarrow$  Indole quinone  $\Rightarrow$  Mélanine

Un individu albinos possède un déficit congénital en o-diphénol oxydase, ce qui se traduit par l'absence de mélanogénèse et donc de pigmentation cutanée.

L'invention faisant l'objet de cette demande réside dans le fait que nous avons découvert  
10 et démontré que la tyramine réduit la production de mélanine car elle n'est pas transformée en dopa, ce qui bloque le système. La tyramine est donc un inhibiteur compétitif sans être un substrat alternatif.

La tyramine peut être obtenue à partir de toute source d'approvisionnement.

Il peut être avantageux d'utiliser une origine végétale à partir de toute plante la  
15 renfermant, dont le *Citrus reticulata*, plante particulièrement riche en tyramine (Wheaton TA & Stewart I (1970) *Lloydia* 33:244-54) puisque l'on peut utiliser la plante entière ou quelque partie isolée que ce soit pour en réaliser l'extraction.

La plante ou partie de plante (15 grammes) est dispersée dans 85 grammes d'eau distillée sous pales pendant 48 heures à température ambiante. La quantité de plante occupe  
20 autant de volume que l'eau. Après filtration (800 $\mu$ m) l'extrait est utilisable tel quel.

Il est également possible, pour des besoins de formulations ultérieures, d'obtenir un extrait sec par toute méthode classique en la matière.

Les analyses réalisées par HPLC montrent que l'extrait ainsi obtenu contient de la tyramine. Selon la provenance des plantes et la saison de récolte, l'homme de l'art ajuste  
25 les proportions données ci-dessus pour obtenir des extraits dont la teneur en tyramine soit constante d'une extraction à l'autre.

Cet exemple d'obtention de la tyramine dans un extrait *Citrus reticulata* n'est pas limitatif. Il est en effet possible de réaliser cet extrait par d'autres procédés comme, par exemple, la macération, la simple décoction, la lixiviation, l'extraction sous reflux, l'extraction au moyen  
30 d'ultrasons ou de micro-ondes ou enfin des techniques à contre courant, sans que cette liste soit limitative.

Par ailleurs, les solvants d'extraction cités ci-dessus ne sont pas limitatifs et peuvent être choisis parmi l'eau, le propylène glycol, le butylène glycol, la glycérine, le polyéthylène

glycol, les éthers méthyliques ou éthyliques des diglycols, les polyols cycliques, les diglycols éthoxylés ou propoxylés, les alcools (méthanol, éthanol, propanol, butanol), ou tout mélange de ces solvants.

En résumé, dans le cadre de ce brevet, pour répondre aux activités attendues, la tyramine peut:

- provenir d'extrait de végétaux, préférentiellement du *Citrus reticulata*,
- provenir de tout procédé de synthèse,
- être utilisés seule ou en association avec d'autres molécules actives,
- être purifiée et vectorisée dans tous supports dont les liposomes,
- être greffée, sur le OH ou sur le NH<sub>2</sub>, par toute chaîne alkyle, linéaire ou branchée, saturée ou insaturée, hydroxylée ou soufrée ou non, contenant 1 à 24 atomes de carbone.

La tyramine peut être présente dans toutes les formes galéniques utilisées en Cosmétique et en dermopharmacie. Les deux compositions suivantes ne sont données qu'à titre d'exemple.

#### Exemple N° 1 - Crème de jour

Volpo S20	2,4
Volpo S2	2,6
Prostéaryl 15	8,0
Cire d'abeille	0,5
Abil <sup>®</sup> ZP2434	3,0
Propylène glycol	3,0
Carbopol <sup>®</sup> 941	0,25
Triéthanolamine	0,25
Tyramine	5,0
Eau & conservateurs QSP	100g

#### Exemple N°2 - Lait corporel déodorant et éclaircissant

Crillet 3	2,5
Novol	0,9
Fluilan	2,5
Carbopol 940	0,3
Cire d'abeille	2,0
Triéthanolamine	0,1

	4
Glycérine	5,0
Tyramine	3,0
Eau & conservateurs QSP	100g

Les exemples suivants démontreront l'effet éclaircissant de la tyramine.

#### 5 **Exemple N°3 - Inhibition de la tyrosinase humaine (*in vitro*)**

Cet exemple mets en évidence une activité dopamine oxydase.

Des mélanocytes humains normaux (MNH) en culture sont lysés par un tampon Igépal associé à des ultrasons et l'extrait cellulaire est mis au contact d'un tampon contenant de la tyramine, à des concentrations de 0,1, 0,3 et 1% (p/p) ou n'en contenant pas (contrôles)

10 L'activité de la tyrosinase est alors quantifiée au travers de son activité L-Dopa oxydase par une mesure de la D.O. à 490 nm de la quantité de Dopachrome formé à partir du L-Dopa. La réaction est donc initiée par l'ajout de L-DOPA.

La cinétique est suivie sous une longueur d'onde de 490 nm toutes les 10 minutes entre T0 et 1H puis toutes les 30 minutes jusqu'à 2 Heures.

15 Le tableau suivant résume les résultats moyens des pourcentages d'inhibition, observés par rapport au contrôle au même temps, obtenus sur 8 essais différents.

	+ 10'	+ 20'	+30'	+40'	+50'	+60'	+90'	+120'
Tyramine 0,1%	- 13,2	- 13,2	- 16,1	- 14,1	- 13,4	- 14,2	- 14,0	- 13,2
Tyramine 0,3%	- 19,2	- 21,4	- 28,3	- 31,1	- 32,1	- 33,7	- 33,5	- 31,7
20 Tyramine 1,0%	- 27,0	- 35,8	- 48,4	- 50,9	- 52,8	- 55,3	- 55,7	- 53,8

Ces résultats démontrent une baisse importante de l'activité de la tyrosinase en présence de tyramine. Comme la présence ou l'absence de cette tyramine est la seule variable de l'expérimentation décrite, il est clair que l'effet observé ne peut provenir que de la tyramine. Enfin, cet effet est spécifique du système observé avec la tyramine puisque

25 l'effet observé est clairement concentration-dépendant.

Il est bien entendu que nous avons validé cet essai par ailleurs en s'assurant de la stabilité du système par la réalisation de cas sans L-Dopa et sans tyramine.

#### **Exemple N°4 - Inhibition de la tyrosinase (*in vitro*)**

30 S'il est intellectuellement satisfaisant d'utiliser des cellules humaines pour démontrer un effet physiologique, il est bien connu que les résultats obtenus sont quelquefois sujets à de grandes variations dues à la variabilité inter-individuelle des donneurs.

Pour cette raison, bien que les résultats précédents ne laissent aucun doute sur l'effet inhibiteur de la tyramine sur la tyrosinase, nous avons réalisé des expérimentations différentes avec un autre modèle.

Les cellules utilisées dans cet exemple sont celles de mélanomes B16 qui produisent beaucoup de mélanine et qui servent couramment pour étudier l'activité de la tyrosinase ainsi que pour celle de la synthèse de mélanine.

Ces cellules sont réensemencées dans des puits de plaques de culture (24 puits/plaque) et incubées pendant 24 heures à 37 °C. Après rinçage, les cellules sont mises au contact, pendant 48 heures, d'un tampon contenant de la tyramine, à des concentrations de 0,01 et 0,03 % (p/p) ou n'en contenant pas (contrôles).

Un témoin positif a été réalisé en utilisant de l'hydroquinone à 0,01.10<sup>-2</sup>%.

Comme précédemment, les cellules sont alors lysées par un tampon Igépal associé à des ultrasons, l'activité de la tyrosinase est quantifiée et standardisée par rapport à la quantité de protéines présentes.

*Moyennes des pourcentages d'inhibition, observés en fin d'incubation (48 H) par rapport au contrôle au même temps (5 essais différents)*

Tyramine 0,01%	- 22,1
Tyramine 0,03%	- 29,9
Hydroquinone à 0,01.10 <sup>-2</sup> %.	- 20,0

Ces résultats démontrent une baisse importante de l'activité de la tyrosinase en présence de tyramine qui est meilleure que celle obtenue avec l'hydroquinone à concentration comparable. Comme la présence ou l'absence de cette tyramine est la seule variable de l'expérimentation décrite, il est clair que l'effet observé ne peut provenir que de la tyramine. Enfin, bien que réalisé avec seulement 2 concentrations différentes de tyramine, cet effet est spécifique du système observé avec la tyramine puisque l'effet observé est concentration-dépendant.

**Exemple N° 5 - Inhibition de la synthèse de mélanine (*in vitro*)**

Des mélanocytes humains normaux (MNH) en culture (confluence entre 60 et 80%) sont mis en présence de tampon d'un tampon contenant de la tyramine, à des concentrations de 0,003 et 0,01% ou n'en contenant pas (contrôles).

Ce temps de contact dure 8 jours pendant lesquels, pour entretenir les cellules, le tampon (identique au précédent en terme de concentration de tyramine: 0,003 et 0,01 % (p/p)) est renouvelé tous les jours.

Au cours de cette période, la moitié des boîtes est exposée à 5 reprises à des UV-B (20mJ/cm<sup>2</sup>) alors que l'autre moitié ne reçoit pas d'irradiation (témoins).

A la fin de cette période, le milieu de culture est enlevé et les cellules sont rincées.

Après extraction, la quantité de mélanine intracellulaire est déterminée classiquement par spectrophotométrie et cette quantité est ramenée à un même nombre de cellules pour standardisation.

Le tableau suivant résume les résultats moyens des pourcentages d'inhibition, observés par rapport aux témoins au même temps, obtenus sur 5 essais différents.

	<i>Cellules non irradiées</i>	<i>Cellules irradiées</i>
10 Tyramine 0,003 %	- 30	- 28
Tyramine 0,01 %	- 32	- 32
Arbutine 0,09 %	- 11	- 8

Ces résultats démontrent:

- d'une part, qu'en l'absence des irradiations par les UVB, la tyramine diminue le taux basal, ce qui traduit une diminution de la quantité totale de mélanine formée d'où un effet blanchissant attendu,
- d'autre part, qu'après les 5 irradiations par les UV-B, l'inhibition de la synthèse de la mélanine en présence de tyramine est maintenue plus basse que chez les témoins, limitant ainsi l'effet inducteur du rayonnement sur la néosynthèse (facteur \*2 dans le cas des témoins).

Comme la présence ou l'absence de cette tyramine est la seule variable de l'expérimentation décrite, il est clair que l'effet observé ne peut provenir que de la tyramine. Enfin, bien que réalisé avec seulement 2 concentrations différentes de tyramine, cet effet est spécifique du système observé avec la tyramine puisque l'effet observé est concentration-dépendant.

#### **Exemple N° 6 - Effet "anti-taches" (*in vivo*)**

Cet essai a été réalisé sur 20 volontaires de sexe féminin âgées de 45 à 65 ans présentant des taches de vieillesse sur la peau des mains.

Après repérage précis et mesure de la taille et de la coloration de 5 taches par mains et par volontaires, le protocole consiste à appliquer le produit à tester incorporé (5 %) dans la crème décrite dans l'exemple N° 1 pendant une période d'un mois et demi sur une seule main (tirée au hasard), l'autre servant de témoin (donc traitée avec la même crème mais

ne contenant pas de tyramine). Bien évidemment, des mesures de la coloration cutanée de 5 zones sans taches ont également été réalisées pour permettre une standardisation des résultats.

5 Aux temps + 1 mois et + 1 mois et demi, des quantifications de la coloration cutanée sont effectuées au moyen d'un mexamètre qui estime la quantité de mélanine présente grâce à une lampe spéciale intégrée dans la sonde et qui émet 3 longueurs d'onde différentes.

Après un mois et un mois et demi, la coloration des taches de vieillesse des mains traitées étaient respectivement inférieure de 6,4 % et 24 % par rapport à celles traitées par la crème ne contenant pas la tyramine.

10 Ce résultat est particulièrement spectaculaire lorsque l'on sait que cette étude a été réalisée pendant la période du printemps 2000 qui a été particulièrement ensoleillée.

Tous ces exemples démontrent clairement un effet éclaircissant et blanchissant ainsi qu'une réelle efficacité sur une moindre coloration cutanée lors d'exposition aux UV naturels ou artificiels

15 La concentration de la tyramine peut varier entre 0,001% et 10% (p/p), préférentiellement entre 0,01 et 7,0% (p/p) dans la composition cosmétique ou dermatopharmaceutique finie.

20 La tyramine peut être utilisée dans toute forme galénique employée en cosmétique ou dermatopharmacie: émulsions H/E et E/H, laits, lotions, pommades, lotions capillaires, shampooings, savons, sticks et crayons, sprays, huiles corporelles, sans que cette liste soit limitative.

Il est possible d'incorporer la tyramine dans des vecteurs cosmétiques comme les liposomes, les chylomicrons, les macro-, micro- et nanoparticules ainsi que les macro-, micro- et nanocapsules, de les absorber sur des polymères organiques poudreux, les talcs, bentonites et autres supports minéraux.

25 La tyramine peut être combinée dans les compositions cosmétiques avec tout autre ingrédient habituellement utilisé en cosmétique: lipides d'extraction et/ou de synthèse, polymères gélifiants et viscosants, tensioactifs et émulsifiants, principes actifs hydro- ou liposolubles, extraits d'autres plantes, extraits tissulaires, extraits marins.

30 Les compositions cosmétiques ou dermatopharmaceutiques contenant la tyramine sont des crèmes, baumes ou des gels ou des lotions ou crèmes solaires et après solaires, des produits après-rasage, des crèmes épilatoires ou post-épilatoires



La tyramine est incorporée dans toute composition cosmétique ou dermatopharmaceutique destinée aux soins de la peau, particulièrement à son blanchissement et à sa moindre coloration lors d'exposition aux UV naturels ou artificiels.

5 Ces composition cosmétiques ou dermatopharmaceutiques sont utilisées pour la préparation de médicaments destinés aux soins de la peau, particulièrement à son blanchissement et à sa moindre coloration lors d'exposition aux UV naturels ou artificiels.

10 La tyramine est utilisée seule ou incorporée dans des compositions cosmétiques ou dermatopharmaceutiques, lié(es) ou incorporé(es) ou absorbé(es) ou adsorbé(es) sous forme de macro-, micro- et nanoparticules ou dans des macro-, micro- et nanocapsules, dans les textiles, fibres synthétiques ou naturelles, laines et tout matériaux susceptibles d'être utilisé pour réaliser des vêtements et sous-vêtements de jour ou de nuit, directement au contact de la peau ou de des cheveux pour en permettre une délivrance topique continue.

**REVENDEICATIONS**

1. Utilisation de la tyramine dans toute composition cosmétique ou dermopharmaceutique.
2. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon la revendication 1 caractérisées en ce que la tyramine utilisée peut:
  - 5 • provenir d'extrait de végétaux, préférentiellement du *Citrus reticulata*,
  - provenir de tout procédé de synthèse ou de fermentation,
  - être utilisés seule ou en association avec d'autres molécules actives,
  - être purifiée et vectorisée dans tous supports dont les liposomes,
  - 10 • être greffée, sur le OH ou sur le NH<sub>2</sub>, par toute chaîne alkyle, linéaire ou branchée, saturée ou insaturée, hydroxylée ou soufrée ou non, contenant 1 à 24 atomes de carbone.
3. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon la revendication 2 caractérisées en ce que la concentration de tyramine est comprise entre 0,001% et 10% (p/p), préférentiellement entre 0,01 et 7,0% (p/p) dans le produit final.
- 15 4. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon les revendications 2 à 3 caractérisées en ce qu'elles se présentent sous toute forme galénique employée en cosmétique ou dermopharmacie: émulsions H/E et E/H, laits, pommades, lotions capillaires, shampoings, savons, sticks et crayons, sprays, huiles corporelles.
5. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une des revendications 2 à 4,
  - 20 caractérisées en ce que la tyramine est incorporée dans des vecteurs cosmétiques comme les liposomes, les chylomicrons, les macro-, micro- et nanoparticules ainsi que les macro-, micro- et nanocapsules, de les absorber sur des polymères organiques poudreux, les talcs, bentonites et autres supports minéraux.
6. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une des revendications 2 à 5,
  - 25 caractérisées en ce que la tyramine est utilisée avec tout autre ingrédient habituellement utilisé en cosmétique: lipides d'extraction et/ou de synthèse, polymères gélifiants et viscosants, tensioactifs et émulsifiants, principes actifs hydro- ou liposolubles, extraits d'autres plantes, extraits tissulaires, extraits marins.
7. Composition cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une des revendications 2 à 6,
  - 30 caractérisées en ce que ce sont des crèmes, baumes ou des gels ou des lotions ou crèmes solaires et après solaires, des produits après-rasage, des crèmes épilatoires ou post-épilatoires.

8. Composition cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une des revendications 2 à 7, destinées aux soins de la peau, particulièrement à son blanchissement et à son éclaircissement ainsi que pour obtenir une moindre coloration cutanée lors d'expositions aux UV naturels ou artificiels.
- 5 9. Utilisation de la seule tyramine selon la revendication 1 ou incorporées dans des composition cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une des revendications 2 à 7, pour la préparation de médicaments destinés aux soins de la peau, particulièrement à son blanchissement et à sa moindre coloration lors d'exposition au UV naturels ou artificiels.
- 10 10. Utilisation de la seule tyramine selon la revendication N°1 ou incorporée dans des compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon les revendications 2 à 7, lié(es) ou incorporé(es) ou absorbé(es) ou adsorbé(es) sous forme de macro-, micro- et nanoparticules ou dans des macro-, micro- et nanocapsules, dans les textiles, fibres synthétiques ou naturelles, laines et tout matériaux susceptibles d'être utilisé pour réaliser  
15 des vêtements et sous-vêtements de jour ou de nuit, directement au contact de la peau ou de des cheveux pour en permettre une délivrance topique continue.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PC1/TK 01/02597

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K7/48 A61K31/135 D06M13/335

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K D06M

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data, MEDLINE, EMBASE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 609 544 A (HERLIHY) 2 September 1986 (1986-09-02) the whole document ---	1-8
X	US 4 515 773 A (HERLIHY) 7 May 1985 (1985-05-07) the whole document ---	1-8
X	US 5 939 458 A (HENRY ET AL.) 17 August 1999 (1999-08-17) the whole document ---	1-8
X	US 3 993 436 A (FUJINUMA) 23 November 1976 (1976-11-23) claims 1-5; example 4 ---	1-8
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*8\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 October 2001

Date of mailing of the international search report

02/11/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fischer, J.P.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern al Application No

PCT/FR 01/02597

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 50014 A (PERRICONE) 12 November 1998 (1998-11-12) the whole document ----	1-8
X	WO 98 23152 A (PERRICONE) 4 June 1998 (1998-06-04) example 2 ----	1-8
A	DE 198 58 670 A (KASIK) 21 June 2000 (2000-06-21) the whole document ----	1-10 ..
A	WO 99 66881 A (COTY) 29 December 1999 (1999-12-29) the whole document -----	1-10

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 01/02597

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4609544	A	02-09-1986	NONE	
US 4515773	A	07-05-1985	NONE	
US 5939458	A	17-08-1999	AU 9319798 A BR 9812369 A EP 1017358 A1 WO 9915136 A1 ZA 9808641 A	12-04-1999 19-09-2000 12-07-2000 01-04-1999 23-03-1999
US 3993436	A	23-11-1976	JP 874062 C JP 50088240 A JP 51047778 B CA 1062617 A1 DE 2455376 A1 FR 2252841 A1 GB 1460952 A IT 1056239 B	29-07-1977 15-07-1975 16-12-1976 18-09-1979 05-06-1975 27-06-1975 06-01-1977 30-01-1982
WO 9850014	A	12-11-1998	US 5879690 A BR 9809212 A EP 0989845 A1 GB 2339536 A JP 2000514837 T WO 9850014 A1	09-03-1999 27-06-2000 05-04-2000 02-02-2000 07-11-2000 12-11-1998
WO 9823152	A	04-06-1998	US 6162419 A EP 0944310 A1 JP 2001513076 T WO 9823152 A1	19-12-2000 29-09-1999 28-08-2001 04-06-1998
DE 19858670	A	21-06-2000	DE 19858670 A1	21-06-2000
WO 9966881	A	29-12-1999	DE 19830004 A1 DE 19860754 A1 AU 5503499 A CN 1306419 T WO 9966881 A2 EP 1087749 A2	30-12-1999 29-06-2000 10-01-2000 01-08-2001 29-12-1999 04-04-2001

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No.

PCT/FR 01/02597

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
CIB 7 A61K7/48 A61K31/135 D06M13/335

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 7 A61K D06M

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data, MEDLINE, EMBASE

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 4 609 544 A (HERLIHY) 2 septembre 1986 (1986-09-02) le document en entier ---	1-8
X	US 4 515 773 A (HERLIHY) 7 mai 1985 (1985-05-07) le document en entier ---	1-8
X	US 5 939 458 A (HENRY ET AL.) 17 août 1999 (1999-08-17) le document en entier ---	1-8
X	US 3 993 436 A (FUJINUMA) 23 novembre 1976 (1976-11-23) revendications 1-5; exemple 4 ---	1-8
	-/--	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

26 octobre 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

02/11/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Fischer, J.P.

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem Internationale No  
PCT/TR 01/02597

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 98 50014 A (PERRICONE) 12 novembre 1998 (1998-11-12) le document en entier ---	1-8
X	WO 98 23152 A (PERRICONE) 4 juin 1998 (1998-06-04) exemple 2 ---	1-8
A	DE 198 58 670 A (KASIK) 21 juin 2000 (2000-06-21) le document en entier ---	1-10
A	WO 99 66881 A (COTY) 29 décembre 1999 (1999-12-29) le document en entier -----	1-10



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs

nbres de familles de brevets

Den internationale No

PCT/FR 01/02597

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 4609544	A	02-09-1986	AUCUN	
US 4515773	A	07-05-1985	AUCUN	
US 5939458	A	17-08-1999	AU 9319798 A BR 9812369 A EP 1017358 A1 WO 9915136 A1 ZA 9808641 A	12-04-1999 19-09-2000 12-07-2000 01-04-1999 23-03-1999
US 3993436	A	23-11-1976	JP 874062 C JP 50088240 A JP 51047778 B CA 1062617 A1 DE 2455376 A1 FR 2252841 A1 GB 1460952 A IT 1056239 B	29-07-1977 15-07-1975 16-12-1976 18-09-1979 05-06-1975 27-06-1975 06-01-1977 30-01-1982
WO 9850014	A	12-11-1998	US 5879690 A BR 9809212 A EP 0989845 A1 GB 2339536 A JP 2000514837 T WO 9850014 A1	09-03-1999 27-06-2000 05-04-2000 02-02-2000 07-11-2000 12-11-1998
WO 9823152	A	04-06-1998	US 6162419 A EP 0944310 A1 JP 2001513076 T WO 9823152 A1	19-12-2000 29-09-1999 28-08-2001 04-06-1998
DE 19858670	A	21-06-2000	DE 19858670 A1	21-06-2000
WO 9966881	A	29-12-1999	DE 19830004 A1 DE 19860754 A1 AU 5503499 A CN 1306419 T WO 9966881 A2 EP 1087749 A2	30-12-1999 29-06-2000 10-01-2000 01-08-2001 29-12-1999 04-04-2001